Aus der Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
(Leiter: Prof. Dr. J. O. Arndt)
des Institutes für Anaesthesiologie
(Direktor: Prof. Dr. M. Zindler)
der Universität Düsseldorf

Aktivitäten vagaler Herzefferenzen und Herzfrequenz unter dem Einfluß von Etomidat

- Eine Studie an narkotisierten Hunden -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ernst Jörg Blobel

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
(Leiter: Prof. Dr. J. O. Arndt)
des Institutes für Anaesthesiologie
(Direktor: Prof. Dr. M. Zindler)
der Universität Düsseldorf

Aktivitäten vagaler Herzefferenzen und Herzfrequenz unter dem Einfluß von Etomidat

- Eine Studie an narkotisierten Hunden -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ernst Jörg Blobel

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. G. Arnold

Referent

gez.: Priv.-Doz. Dr. K. Inoue

Korreferent

gez.: Prof. Dr. V. Thämer

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Methode	3
2.1.	Material und Narkose	3
2.2	Chirurgische Maßnahmen	4
2.3.	Registrierungen	4
2.4.	Identifizierung kardioinhibitorischer Vagusfasern	5
2.6.	Datenanalyse	9
3.	Ergebnisse	10
3.1.	Änderung der vagalen Entladungsrate durch Etomidat in hypnotischer Dosierung	10
3.2.	Kumulative Dosis-Wirkungs-Beziehungen	12
4.	Diskussion	17
5.	Zusammenfassung	21
6.	Literaturverzeichnis	24

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0047

1. Einleitung

Etomidat ist ein potentes, intravenös zu applizierendes und kurz wirksames Hypnotikum ohne analgetische Wirkung. Beachtung fand es wegen seiner im Vergleich zu anderen Injektionsanaesthetika geringen Nebenwirkungen auf den Kreislauf; denn weder am Mensch (Brückner et al., 1974; Doenicke et al., 1974a; Gooding u. Corssen, 1977; Patschke et al., 1977a) noch am Tier (Jagenau, Xhonneux, Reneman, 1973; Patschke et al., 1977b; Pfeifer, Tauberger, Schulte am Etsch, 1978) haben therapeutische Dosen (0,3 mg/kg KG für den Menschen; Doenicke, 1974b; Kay, 1976; bzw. 0,8 mg pro kg KG für den Hund; Jagenau et al., 1973; Tarnow et al., 1974; Weymar et al., 1974) von Etomidat einen nennenswerten Einfluß auf Herzfrequenz und Blutdruck. Demgegenüber lösen die meisten anderen Injektionsanaesthetika wie Barbiturate, Steroidabkömmlinge (Althesin) und Propanidid unter Blutdruckabfall häufig dosisproportional sehr ausgeprägte Tachykardien aus (Patschke et al., 1977a; Patschke et al., 1977b; siehe zusammenfassende Darstellung von Arndt u. Zindler, 1978).

Daß Narkose je nach dem benutzten Pharmakon von so unterschiedlichen Herzfrequenzreaktionen begleitet sein kann, ist nun sowohl theoretisch für die Deutung der zentralen Auslösemechanismen wie auch praktisch für die Wahl des geeigneten Narkosemittels, z.B. bei kardialen Risikopatienten,

UNIV. LEIDEN

interessant. Dies gab hier Anlaß, den Mechanismus der Etomidatwirkung auf die Herzfrequenz näher zu studieren.

Nach früheren Beobachtungen ist davon auszugehen, daß die Herzfrequenzreaktion auf die verschiedenen Narkosemittel davon abhängt, wie diese den zentralen, vagalen Herztonus beeinflussen. Barbiturate, Steroidabkömmlinge und das Phencycliden-Derivat Ketamin hemmen in Einklang mit ihrer tachykarden Wirkung dosisproportional den vagalen Herztonus bis hin zur völligen Blockierung (Inoue, 1981), während andererseits die Opiate eine starke Aktivierung des Vagus mit extremen Bradykardien auslösen (Inoue, Samodelov, Arndt, 1980). Etomidat fiel bei dieser Betrachtung nun insofern aus dem Rahmen, als es sich weder der vagusaktivierenden noch der vagushemmenden Gruppe eindeutig zuordnen ließ; denn obwohl es in der überwiegenden Zahl der untersuchten Fasern zu teils starken Aktivierungen führte, hatte das Hypnotikum an einer Reihe von Fasern entweder überhaupt keinen Effekt oder hemmte diese sogar (Inoue, 1981). Die Ursache für diese unterschiedlichen Reaktionen sind bisher nicht geklärt. Denkbar wäre, daß hierbei individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit auf Etomidat eine Rolle spielen.

Deshalb sollte in der vorliegenden Studie die Dosisabhängigkeit des Effektes von Etomidat auf die Aktivität kardioinhibitorischer Vagusfasern unter Berücksichtigung von Herzfrequenz und Blutdruck näher untersucht werden.

2. Methode

2.1. Material und Narkose

Die Ergebnisse stammen von 13 narkotisierten Bastardhunden mit einem Gewicht von 5 - 10 kg. Die Narkose wurde mit Methohexital (8 - 10 mg/kg KG) eingeleitet und nach endotrachealer Intubation mit Halothan-Lachgas in Sauerstoff aufrechterhalten. Die Beatmung der Tiere erfolgte mit einer Starling-Pumpe (Braun-Melsungen), und zwar so, daß die massenspektrographisch (Perkin-Elmer MGA 1100) fortlaufend gemessene endexspiratorische CO_2-Konzentration bei etwa 4 Vol % lag. Natriumbikarbonat-Infusionen dienten der Korrektur möglicher auftretender Azidosen. Nach Abschluß der Operation wurde die Halothanzufuhr abgeschaltet, so daß die eigentlichen Versuche in Lachgas-Narkose (N_2O/O_2 im Verhältnis 2:1) durchgeführt werden konnten. Eine Entspannung der Tiere mit dem Muskelrelaxans "Pancuronium" (Pancuronium Organon) ermöglichte eine absolute Ruhigstellung, die zur Registrierung der Nervenaktivität notwendig war. Die Körpertemperatur wurde mit Hilfe eines Infrarotstrahlers bei 38° C. konstant gehalten.

2.2. Chirurgische Maßnahmen

Folgende Katheter wurden nach Freilegung der entsprechenden Gefäßgebiete eingeführt: Zur Registrierung des arteriellen Blutdruckes von einer A. femoralis aus ein Katheter in den Aortenbogen, zur Injektion der Pharmaka ein Katheter über eine Femoralvene in den rechten Vorhof, sowie ein Ballonkatheter (Fogarty No. 8) in die thorakale Aorta, der der Manipulation des Blutdruckniveaus diente.
Die Präparation einzelner, funktionell aktiver, kardioinhibitorischer Vagusfasern erfolgte am Halsvagus. Dazu wurde der rechtsseitige N. Vagus von einem medianen Halsschnitt aus freigelegt, aus der Nervengefäßloge gelöst und von der umgebenden Nervenscheide befreit. Es schloß sich die Isolierung der Einzelfasern aus dem zentralen Vagusbündel an, die auf einem kleinen Präparationstischchen mit Hilfe von Uhrmacherpinzetten unter einem Operationsmikroskop durchgeführt wurde. Eine Überschichtung des Präparationsgebietes mit körperwarmen Paraffinöl verhinderte eine Austrocknung des Nerven (Jewett, 1964).

2.3. Registrierungen

Fortlaufend registriert wurden der arterielle Blutdruck über einen flüssigkeitsgefüllten Katheter, der mit einem Statham-Druckaufnehmer (P 37 B) verbunden war, die Herz-

frequenz über ein Kardiotachometer, das vom Ekg (Einstich-elektroden) angesteuert wurde, sowie die Spikes und ihre mittlere Entladungsrate (Spikes/s).

Die über bipolare Platin-Iridium-Elektroden abgeleiteten Spikes der Einzelfasern wurden mit einem konventionellen AC-Verstärker eigener Konstruktion (Eingangsbandbreite 30-35000 Hz, Eingangsimpedanz 22 MΩ, Verstärkung 80 dB) verstärkt und parallel zur akustischen und optischen Identifizierung einem Lautsprecher (Grass AM 7 Audiomonitor) bzw. zur detaillierten Analyse des Entladungsmusters einem Oszillographen (Tektronix Typ 565) zugeführt. Nach Unterdrückung des Geräuschpegels mit einem sogenannten Spike-Enhancer (Frederik Haer & Co.) erfolgte in einem Schmitt-Trigger die Umformung der Spikes zu Standardimpulsen (5 Volt, 0,5 ms Dauer), die mit einem Digitalzähler eigener Konstruktion als mittlere Entladungsrate (Spikes/Zeiteinheit) in 2,5 Sekunden-Intervallen gezählt wurden. Eine detaillierte Beschreibung der Spike-Verarbeitung findet sich bei Arndt, Morgenstern u. Samodelov (1977).

Der Registrierung aller Meßgrößen diente ein 8-Kanal-Direktschreiber (Beckman, Typ DR Dynograph) und zur genauen Analyse zusätzlich ein Magnetband (Ampex SP 300 FM-DR Magnetspeichergerät).

2.4. Identifizierung kardioinhibitorischer Vagusfasern

Von besonderer Schwierigkeit ist die Identifizierung der hier interessierenden kardioinhibitorischen Vagusfasern. Die Vagusnerven enthalten eine Vielzahl von Efferenzen zu den verschiedensten Organen. Nach Jewett (1964) lassen sich sieben verschiedene Gruppen unterscheiden. Hier interessierte nur sein Typ I, die sogenannten kardioinhibitorischen Vagusfasern, von deren Aktivitätszustand die Herzfrequenz abhängig ist. Diese spezielle Fasergruppe ist folgendermaßen charakterisiert: 1. ihre Aktivität muß bei Blutdruckerhöhung zunehmen bzw. bei fallendem Blutdruck abnehmen, also mit dem Blutdruck korrelieren, 2. ihre mittlere Entladungsrate sollte mit der Herzfrequenz in umgekehrter Korrelation stehen.

Beide Charakteristika lassen sich mit Hilfe eines einfachen Testes überprüfen. Erhöht man nämlich, wie in Abb. 1 dargestellt, durch Entfaltung eines in der Aorta thoracalis descendens liegenden Ballons den Blutdruck, so kommt es über Aktivierung der Barorezeptoren im Aortenbogen und im Carotissinus-Gebiet zu einer Aktivierung der kardioinhibitorischen Fasern und zu einer Bradykardie, während umgekehrt bei einer Erniedrigung des Blutdruckes durch rasche Entlastung des Ballons der arterielle Druck unter die Kontrollwerte abfällt, wodurch die Aktivität reflektorisch gehemmt und eine Tachykardie ausgelöst wird. Mit diesem einfachen Test, im folgenden "Ballontest" genannt, lassen sich

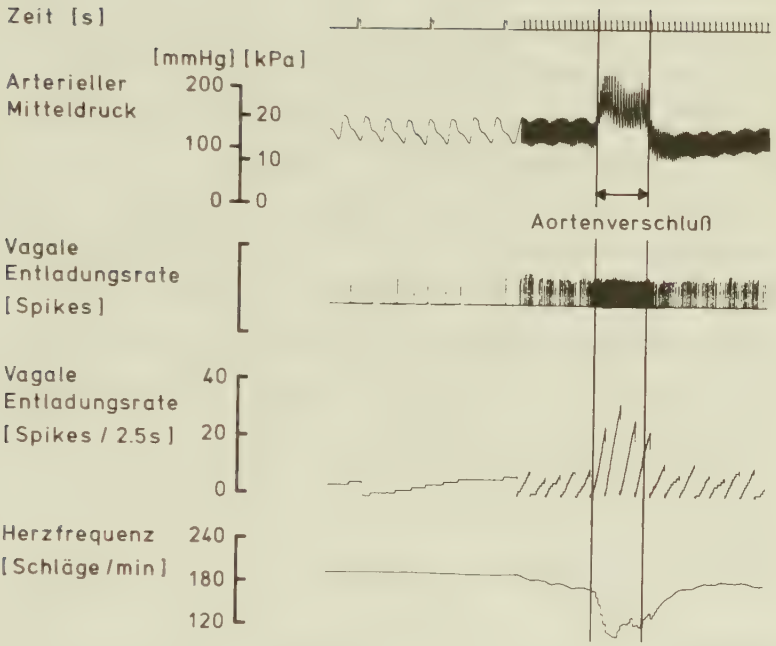

Abb. 1: Effekte der Blutdruckänderung auf die Entladungsrate einer kardioinhibitorischen Vagusfaser und die Herzfrequenz ("Ballontest"). Originalregistrierungen von einem Hund unter Lachgasnarkose.
Die Entladungsrate nimmt während des Aufblasens des intraaortalen Ballons zu und gleichzeitig fällt die Herzfrequenz ab; nach dem Ablassen des Ballons entsprechen beide Parameter mit dem Blutdruckabfall wieder ihren Ausgangswerten.

in Anlehnung an Inoue et al., (1980), die Vagusefferenzen einfach klassifizieren. Je nach Reaktion kann man dabei drei Typen unterscheiden:

1. Typ A, seine Aktivität steigt bei Blutdruckerhöhung;
2. Typ B, seine Aktivität fällt bei Blutdruckerhöhung;
3. Typ C, seine Aktivität ändert sich bei Blutdruckveränderungen nicht.

Der Fasertyp A ist kardioinhibitorisch und entspricht Typ I nach Jewett's Klassifizierung. Es ist heute herrschende Meinung, daß die Fasern, die kardioinhibitorisch auf den Sinusknoten einwirken, die letzte gemeinsame Endstrecke vagaler Herzantriebe und somit das neurophysiologische Korrelat des vagalen Herztonus sind.

2.5. Versuchsablauf

Nach Identifizierung einer kardioinhibitorischen Vagusfaser mit Hilfe des "Ballontests" begannen die eigentlichen Versuche. Die Analyse der Etomidat-Wirkung bezieht sich dabei jeweils auf steady-state-Bedingungen einer Lachgas-Narkose, d.h. die Injektion von Etomidat erfolgte immer erst dann, wenn die fortlaufend registrierte Nervenaktivität, der Blutdruck und die Herzfrequenz über einen Zeitraum von mindestens 5 - 1o min weitgehend konstant blieben.
Etomidat wurde dann als Bolus injiziert und sein Einfluß auf die genannten Parameter im Zeitverlauf verfolgt. In

einer ersten Versuchsserie wurde dann jeweils die gleiche, als hypnotisch empfohlene Dosis von 0,8 mg/kg KG (Jagenau et al., 1973; Tarnow et al., 1974; Weymar et al., 1974) intravenös appliziert und die Effekte bis zu 30 min nach der Injektion registriert.

Eine zweite Versuchsserie begann nach weiteren 20 - 30 min, d.h. frühestens 50 min nach der ersten Etomidat-Applikation; sie diente der Ermittelung kumulativer Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Beginnend mit 0,2 mg/kg KG Etomidat wurde die Dosis in fünf aufeinanderfolgenden Stufen alle 3 - 5 min bis zu einer Höchstdosis von 3,2 mg/kg KG verdoppelt.

Um bei diesen Versuchen den Einfluß des begleitend auftretenden Blutdruckabfalls beurteilen zu können, erfolgte in drei gesonderten Versuchen ein Konstanthalten des Blutdruckes durch Auffüllen des intraaortalen Ballonkatheters.

2.6. Datenanalyse

Die Ergebnisse wurden für jede einzelne Faser zusammen mit Blutdruck und Herzfrequenz im Zeitverlauf vor und nach der Injektion von Etomidat verfolgt, und dann die Änderung in Bezug auf die Kontrollperiode vor der Injektion für jede einzelne Faser graphisch dargestellt. Um die individuelle Reaktion in Bezug auf das Ausmaß des Effektes und den Zeitverlauf nicht zu verdunkeln, wurde auf die Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen wie auf eine statistische Bearbeitung des Materials verzichtet.

3. Ergebnisse

3.1. Änderung der vagalen Entladungsrate durch Etomidat in hypnotischer Dosis

Zunächst interessierte der Einfluß der für den Hund empfohlenen hypnotischen Dosis (0,8 mg/kg KG) von Etomidat auf Nervenaktivität und Kreislauf.
Nach der zusammenfassenden Darstellung in Abb. 2 steht mit dem Abfall der Herzfrequenz bei im Mittel geringfügigem Blutdruckabfall eine deutliche Zunahme der Entladungsrate der kardioinhibitorischen Vagusfasern im Vordergrund. Allerdings ist das Ausmaß wie auch der Zeitverlauf dieses aktivierenden Effektes von Faser zu Faser sehr verschieden. Einige Fasern werden nur initial stark aktiviert, andere erst zu späteren Zeitpunkten. Lediglich eine Efferenz fällt aus dem Rahmen. Sie wird während der ersten 15 min nach der Injektion stark gehemmt und in diesem Falle tritt, wenn auch verzögert, eine deutliche Tachykardie in Kombination mit einem Blutdruckabfall auf. In den übrigen Versuchen ändert sich der arterielle Druck bis auf zwei Experimente nicht wesentlich. Von Ausnahmen abgesehen, bewirkt also Etomidat in hypnotischer Dosierung in der Mehrzahl der Fälle eine Zunahme des efferenten Herzvagustonus und in Einklang damit einen Herzfrequenzabfall. Die Höhe dieser Aktivierung ist auch als stark zu bezeichnen, wenn man

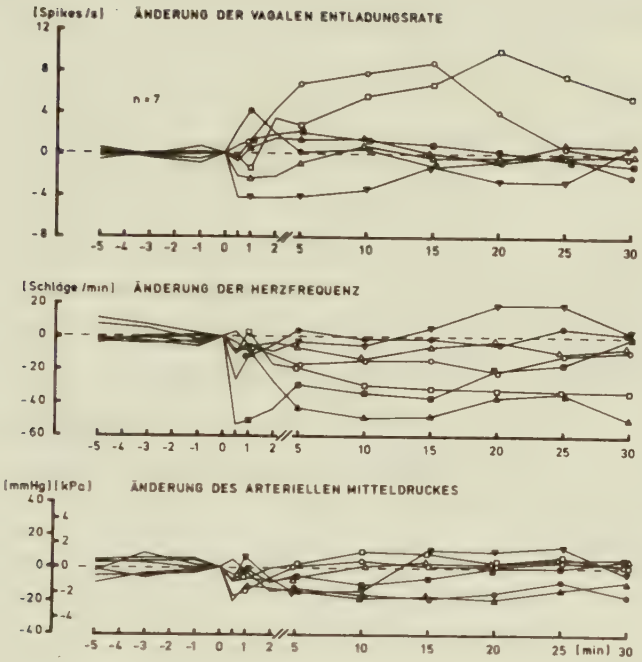

Abb. 2: Zeitverläufe der Entladungsrate der kardioinhibitorischen Vagusefferenzen, der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Druckes nach Injektion einer Einzeldosis (0,8 mg/kg KG) Etomidat; dargestellt an 7 Einzelbeispielen als Änderung gegenüber den Ausgangswerten zu Versuchsbeginn. Kurvenverläufe, die mit denselben Symbolen gekennzeichnet sind, beziehen sich auf denselben Versuch.
Es ist zu beachten, daß die vagale Entladungsrate in der Mehrzahl der Versuche, wenn auch unsystematisch und in unterschiedlichem Ausmaß, ansteigt und in Einklang damit die Herzfrequenz vermindert wird.

berücksichtigt, daß bei den Fasern die mittlere Entladungsrate während der Kontrollperiode im Durchschnitt 3,9 Spikes/s betrug.

3.2. Kumulative Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Um nun des weiteren zu überprüfen, ob und inwieweit die Höhe wie auch die unterschiedlichen Zeitverläufe der Aktivierung vagaler Efferenzen durch Unterschiede in der Empfindlichkeit der Tiere gegenüber Etomidat verursacht werden, wurde das Hypnotikum in zusätzlichen Versuchen jeweils den gleichen Tieren in einer aufsteigenden Dosierung appliziert.

Die zusammenfassende Darstellung in Abb. 3 läßt nun in der Tat eine Dosisabhängigkeit der Effekte erkennen; denn mit einer Ausnahme nimmt die Faseraktivität zu und spiegelbildlich die Herzfrequenz mit ansteigender Dosis ab. Dabei erreicht jede einzelne Kurve ein Maximum, jenseits dessen die Aktivität der Fasern bei weiterer Dosiserhöhung wieder abfällt. Beginn und Maximum der Wirkung liegen also bei den einzelnen abgeleiteten Efferenzen als Ausdruck der Unterschiede in den individuellen Empfindlichkeiten gegenüber Etomidat bei verschiedenen Dosen; in aller Regel aber wird der maximale Effekt innerhalb oder an der oberen Grenze des therapeutischen Dosierungsbereichs gefunden.

Nähere Erörterung bedarf die durch ausgeprägte Hemmung

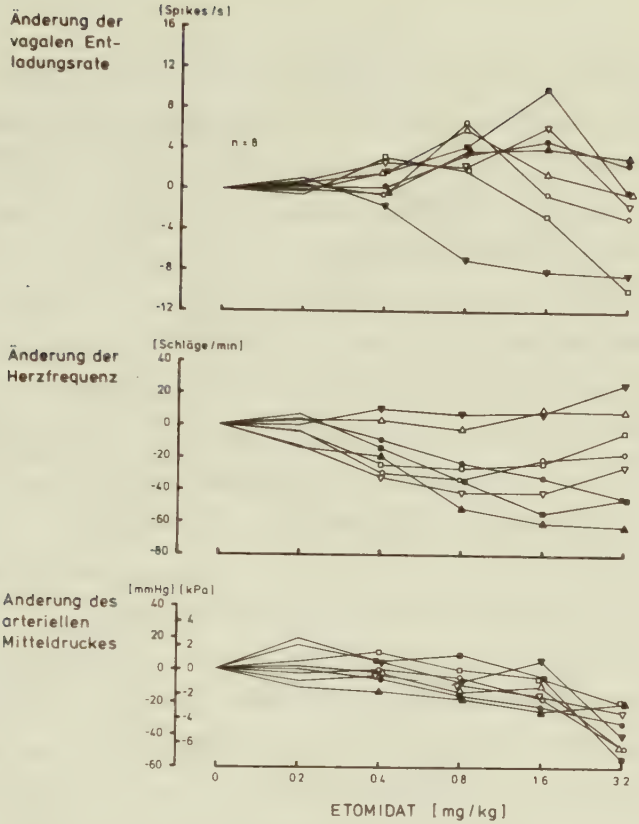

Abb. 3: Änderung der Entladungsrate kardioinhibitorischer Vagusefferenzen, der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Druckes gegenüber den Ausgangswerten zu Versuchsbeginn nach kumulativer Applikation einzelner Dosierungen (0,2; 0,4; 0,8; 1,6; 3,2 mg/kg KG) Etomidat; dargestellt an 8 Einzelbeispielen. Kurvenverläufe, die mit gleichen Symbolen gekennzeichnet sind, beziehen sich auf denselben Versuch.
Die Aktivität der kardioinhibitorischen, vagalen Efferenzen steigt mit zunehmender Dosierung bis zu einem Maximum der Effekte an und wird dann durch weitere Injektionen des Hypnotikums gehemmt. Bemerkenswert ist, daß die maximale Aktivierung der Fasern bei unterschiedlichen Dosierungen beobachtet wird, und daß der arterielle Mitteldruck, etwa parallel zur Hemmung der Entladungsrate, nach Gabe der beiden höchsten Dosierungen deutlich abfällt.

ihrer Aktivität aus dem Kollektiv herausfallende Faser, die durch geschlossene, auf dem Kopf stehende Dreiecke symbolisiert wurde. In diesem Versuch steigt mit der deutlichen Vagushemmung auch die Herzfrequenz, gleichzeitig verbunden mit einem eindeutigen Absinken des Blutdruckes, stark an. Dies, wie die Tatsache, daß bei der höchsten Dosierung von 3,2 mg/kg KG auch bei den übrigen Fasern der Abfall der Entladungsrate bzw. der Anstieg der Herzfrequenz mit einem besonders starken Blutdruckabfall verknüpft ist, deutet auf den arteriellen Druckabfall als periphere Ursache des Hemmeffektes hin. Bekanntlich wird nämlich der zentrale Vagustonus (vgl. auch Abb. 1) durch Blutdruckänderungen derart moduliert, daß über Vermittlung der Baroreflexe ein Anstieg des Blutdruckes den Herzvagus aktiviert, demgegenüber ein Druckabfall den Vagus hemmt.

Zur Überprüfung der Wechselwirkung zwischen Blutdruck und Faseraktivität unter dem Einfluß von Etomidat wurden deshalb in drei zusätzlichen Versuchen die nach der Injektion des Hypnotikums auftretenden Blutdruckänderungen durch definiertes Entfalten des intraaortalen Ballonkatheters verhindert, d.h. das arterielle Druckniveau über den gesamten Versuchsablauf konstant gehalten.

Bei diesen Versuchen, die in Abb. 4 abgebildet wurden, ist tatsächlich die dosisabhängige Aktivierung der kardioinhibitorischen Vagusfasern und spiegelbildlich dazu der Abfall der Herzfrequenz auch im Ausmaß besonders augenfällig. Hinzuweisen ist hier besonders auf das Faktum, daß nach

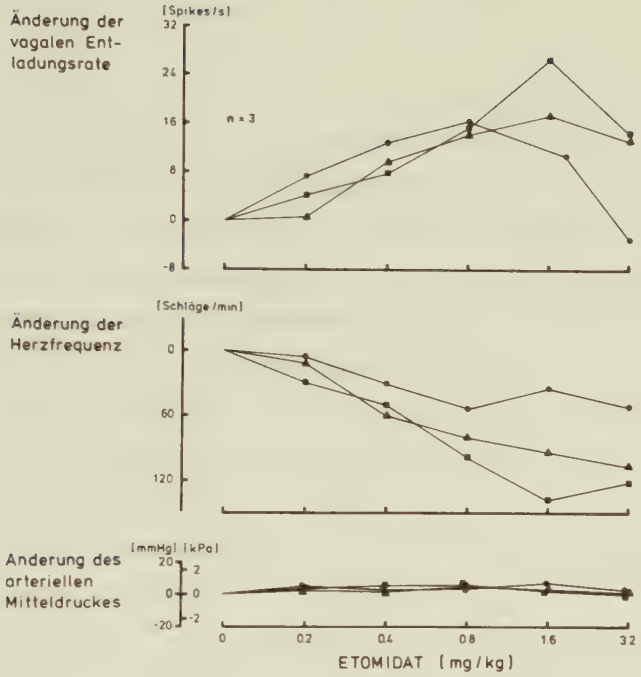

Abb. 4: Änderung der Entladungsrate kardioinhibitorischer Vagusefferenzen, der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Druckes gegenüber den Ausgangswerten zu Versuchsbeginn nach kumulativer Applikation einzelner Dosierungen (o,2; O,4; O,8; 1,6; 3,2 mg/kg KG) Etomidat, wobei der nach intravenöser Injektion auftretende Blutdruckabfall durch Aufblasen eines intraaortalen Ballonkatheters verhindert wurde. Die jeweiligen Kurvenverläufe der drei dargestellten Einzelversuche sind durch gleiche Symbole gekennzeichnet. Es ist die dosisabhängige Aktivierung der kardioinhibitorischen Efferenzen und der spiegelbildlich dazu verlaufende Abfall der Herzfrequenz zu beachten.
Hinzuweisen ist besonders auf die Tatsache, daß die Aktivität nach Erreichen eines Maximums der Effekte, trotz konstant bleibenden Blutdruckes, gehemmt wird.

Erreichen der maximalen Effekte die Faseraktivität trotz konstant bleibenden Blutdruckes bei weiterer Dosiserhöhung wieder abfällt.

Etomidat verstärkt also in hypnotischer Dosierung den efferenten Herzvagustonus und führt zu Bradykardien, ein Effekt, der aber offensichtlich durch die begleitende arterielle Hypotension vermindert wird. Bei hohen Dosierungen hingegen wird der Vagustonus gehemmt. Dies geschieht als Ausdruck eines zentralen Ursprungs unabhängig von peripheren Blutdruckveränderungen.

4. Diskussion

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, erhöht Etomidat dosisproportional die Aktivität kardioinhibitorischer Vaguseffe-renzen; es verstärkt also den vagalen Herztonus und erniedrigt in Einklang damit die Herzfrequenz. Das Maximum dieser Vagusaktivierung bzw. das Maximum des Herzfrequenzabfalles werden allerdings bei unterschiedlichen Dosierungen erreicht (vgl. Abb. 3), d.h. oberhalb einer bestimmten, für jedes Experiment charakteristischen Dosis tritt als Ausdruck des zentralen Ursprungs der beobachteten Effekte und unabhängig vom Blutdruckverhalten unter Anstieg der Herzfrequenz eine Hemmung der vagalen Entladungsrate auf.
Ob Etomidat in einem bestimmten Versuch eine Vagushemmung auslöst oder nicht, hängt danach offensichtlich von der Dosis bzw. von der Empfindlichkeit der kardioinhibitorischen Vagusneurone gegenüber dem Pharmakon ab. Allem Anschein nach erklären demzufolge interindividuelle Unterschiede in der Etomidat-Empfindlichkeit die frühere Beobachtung (Inoue, 1981; Inoue u. Arndt, 1982 im Druck), daß Etomidat in gleicher, hypnotischer Dosis in einigen Fällen den Herzvagus stark aktivierte, ihn aber in anderen Experimenten hemmte oder keinen Effekt hatte. Nach dem Ergebnis der vorliegenden Studie ist Etomidat demnach den vagusaktivierenden Anaesthetika, wie z.B. den Opiaten zuzuordnen (Inoue, Samodelov, Arndt, 1980); auf jeden Fall unterscheidet es sich

prinzipiell von anderen Injektionsanaesthetika wie Barbituraten, Phencyclidinen und Steroidabkömmlingen, die allesamt als Ausdruck ihrer zentral vagolytischen Wirkung den vagalen Herztonus dosisproportional bis hin zur völligen Blockade hemmen und dadurch Tachykardien auslösen (Inoue, 1981).

Trotzdem besteht zwischen den hier nachgewiesenen relativ ausgeprägten Steigerungen der Aktivität der kardioinhibitorischen Vagusefferenzen einerseits und den tatsächlich am Menschen und am Tier in Narkose auftretenden Herzfrequenzeffekten andererseits folgende Diskrepanz: Etomidat beeinflußt die Herzfrequenz nur in sehr geringem Ausmaß, wobei meist geringfügige Steigerungen (Skovsted u. Sapthavichaikul, 1977; siehe zusammenfassende Darstellung von Arndt u. Zindler, 1978) aber auch Frequenzabfälle (Patschke et al., 1977a) beschrieben werden; demgegenüber werden aber die den vagalen Aktivitätssteigerungen entsprechenden Bradykardien vermißt. Wie ist dieses Mißverhältnis zu deuten? Allem Anschein nach laufen der zentral aktivierenden Wirkungskomponente von Etomidat hemmende Einflüsse entgegen, so daß sich beide etwa ausgleichen. Derartige Hemmeffekte werden wahrscheinlich über die Baroreflexe ins Spiel gebracht. Auftretende Blutdruckabfälle werden über eine Hemmung der kardioinhibitorischen Vagusefferenzen mit einem reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz beantwortet, da zwischen der Entladungsrate dieser Fasern und der Herzfrequenz eine negative Korrelation besteht (siehe Abb. 1; Jewett, 1964).

Für eine derartige Kausalverknüpfung sprechen in der Tat auch die eigenen Versuche; denn es war deutlich, daß bei konstantem bzw. konstant gehaltenem Blutdruck ausnahmslos starke Vagusaktivierungen hervortraten (siehe Abb. 4). Warum Etomidat allerdings in einigen Versuchen Blutdruckabfälle auslöste, läßt sich nicht mit letzter Sicherheit sagen. Da das Hypnotikum im hier untersuchten Dosierungsbereich selbst nicht negativ inotrop wirkt (Doenicke et al., 1974a; Fischer u. Marquort, 1977), aber nach Untersuchungen anderer Autoren (Skovsted u. Sapthavichaikul, 1977; Pfeifer et al., 1978) wie die meisten übrigen Anaesthetika (Millar et al., 1970; Skovsted, Price,M.L., Price,H.L., 1970; MacKenzie et al., 1976) efferent sympathische Antriebe hemmt, muß man dem autonomen Nervensystem beim Entstehen solcher Hypotension eine führende Rolle zuweisen. Allerdings unterscheidet sich Etomidat in einem wichtigen Punkt von den meisten Anaesthetika, denn es beschneidet die Funktion der Baroreflexe nicht (Arndt u. Mameghani, 1980). Dadurch behält der Organismus während einer Etomidat-Narkose in vollem Umfang seine Fähigkeit den Blutdruck reflektorisch konstant zu halten, d.h. über eine reflektorische Vagushemmung die Herzfrequenz zu erhöhen und somit einer sympathikusbedingten Hypotension entgegenzuwirken. Der den Herzvagus zentral aktivierenden Wirkungskomponente von Etomidat läuft demnach eine über die Baroreflexe vermittelte Hemmung entgegen, die im Endresultat zugunsten eines stabilen Blutdruckes einen Herzfrequenzabfall

verhindert.

Zusammengefaßt aktiviert Etomidat, einhergehend mit einem Herzfrequenzabfall, bei im Mittel geringfügigem Absinken des Blutdruckes, dosisproportional kardioinhibitorische Vagusefferenzen, wobei als Ausdruck interindividueller Empfindlichkeiten das Maximum der Effekte bei unterschiedlichen Dosierungen auftritt. Die nach Applikation weiterer Dosen beobachtete folgende Hemmung der vagalen Entladungsrate ist zentralen Ursprungs und blutdruckunabhängig. Generell scheinen der Etomidat-bedingten Aktivierung der efferenten Vagusfasern jedoch über die in ihrer Funktion vollständig erhaltenen Baroreflexe efferent-sympathisch ausgelöste Hypotensionen entgegenzuwirken.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zielt darauf ab zu klären, warum in früheren Beobachtungen das Hypnotikum Etomidat unsystematische Reaktionen der efferenten, kardialen Vagusaktivität und damit uneinheitliche Herzfrequenzreaktionen verursachte, während andere Injektionsanaesthetika wie Barbiturate, Steroidabkömmlinge (Althesin) und Ketamin eine Hemmung des zentralen, vagalen Herztonus und parallel dazu Tachykardien auslösten. Dieser Frage wurde durch Analyse der Dosisabhängigkeit des Effektes von Etomidat auf die Aktivität kardioinhibitorischer Vagusfasern nachgegangen. Dabei lag der Gedanke zugrunde, daß die unsystematische Reaktion auf eine einzelne Dosierung des Pharmakons durch die individuell unterschiedliche Empfindlichkeit der Organismen gegenüber dem Hypnotikum verursacht wurde.
Die Versuche wurden an 13 narkotisierten (N_2O/O_2 3:1), relaxierten (Pancuronium) und kontrolliert beatmeten Hunden vorgenommen. Nach Freilegung des rechten Halsvagus wurden die Aktivitäten einzelner Vagusefferenzen über bipolare Platin-Iridium-Elektroden abgeleitet und dabei kardioinhibitorische Fasern durch ihre Aktivierung auf eine temporäre Blutdruckerhöhung identifiziert.
Die Effekte von Etomidat auf die vagale Aktivität, Herzfrequenz und Blutdruck wurden erstens nach einer Einzeldosis (0,8 mg/kg KG), zweitens in kumulativen Dosen (0,2; 0,4;

0,8; 1,6 und 3,2 mg/kg KG i.v. alle 3 - 5 min) und drittens ebenfalls in kumulativen Dosen aber unter Konstanthaltung des Blutdruckes untersucht.

Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1) Etomidat bewirkt bei der für den Hund empfohlenen hypnotischen Dosis von 0,8 mg/kg KG in der Mehrheit der Fälle eine Zunahme der Aktivität; bei einigen kommt es jedoch zu einer Hemmung der Aktivität, so daß die Faserreaktion bei einer Einzeldosis unsystematisch erscheint.

2) Mit ansteigender Dosierung von Etomidat nimmt in der Regel die Aktivität kardioinhibitorischer Vagusefferenzen bis zu einem Maximum zu, jenseits dessen sie bei weiterer Dosiserhöhung und unter gleichzeitiger Abnahme des Blutdruckes abfällt. Die Herzfrequenz verhält sich dabei spiegelbildlich. Das Maximum der Vagusaktivierung wird als Ausdruck der Unterschiede in der individuellen Empfindlichkeit gegenüber Etomidat bei unterschiedlichen Dosierungen erreicht.

3) Die Ausschaltung der baroreflektorischen Gegenregulation durch Konstanthaltung des Blutdruckes verdeutlicht die dosisabhängige Aktivierung der Vagusefferenzen im Ausmaß besonders augenfällig, d.h. die Etomidat-bedingte Vagusaktivierung wird normalerweise durch die in ihrer Funktion vollständig erhaltenen Baroreflexe gebremst.

4) Die Hemmung der kardioinhibitorischen, vagalen Aktivität tritt auch auf, wenn der begleitende Blutdruckabfall verhindert wird, d.h. die vagale Hemmung im hohen Dosisbereich

tritt unabhängig von Baroreflexen und zwar als Folge eines zentralen Ursprungs auf.

Ob Etomidat bei einer einzelnen Dosierung eine Vagushemmung auslöst oder nicht, hängt demnach von der Empfindlichkeit kardioinhibitorischer Vagusneurone des betreffenden Individuums ab.

6. Literaturverzeichnis

Arndt, J.O., Morgenstern, J., Samodelov, L.F.: The physiologically relevant information regarding systemic blood pressure encoded in the carotid sinus baroreceptor discharge pattern.
J. Physiol. 268: 775-791 (1977)

Arndt, J.O., Zindler, M.: Effects of intravenous anesthetics on circulation and its control.
In: Hemodynamic changes in anesthesia, Académie Européene D'Anesthesiologie, The 5. European Congress of Anaesthesiology, Paris Bd. 3: 1069-1095 (1978)

Arndt, J.O., Mameghani, F.: Die Funktion homöostatischer Kreislaufreflexe unter Etomidat, Fentanyl und Dehydrobenzperidol.
Anaesthesist 29: 200-207 (1980)

Brückner, J.B., Gethmann, J., Patschke, D., Tarnow, J., Weymar, A.: Untersuchung zur Wirkung von Etomidat auf den Kreislauf des Menschen.
Anaesthesist 23: 322-330 (1974)

Doenicke, A., Gabanyi, D., Lemce, H., Schürk-Bulich, M.: Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica Etomidate, Propanidid, Methohexital.
Anaesthesist 23: 108-115 (1974a)

Doenicke, A.: Etomidat, a new intravenous hypnotic.
Acta Anaesthesiol. Belg. 3: 307 (1974b)

Fischer, K., Marquort, H.: Experimental investigations on the direct effect of etomidate on myocardial contractility.
In: Etomidate - An intravenous hypnotic agent (Hrsg. A. Doenicke), Anaesth. Wiederbel. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Bd. 106: 95-112 (1977)

Gooding, J.M., Corssen, G.: Effect of etomidate on the cardiovascular system.
Anesth. Analg. 56: 717-719 (1977)

Inoue, K., Samodelov, L.F., Arndt, J.O.: Fentanyl activates a particular population of vagal efferents which are cardioinhibitory.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 312: 57-61 (1980)

Inoue, K.: Vagaler Herztonus und Herzfrequenz unter dem Einfluß von Injektionsanaesthetika - Eine Studie an narkotisierten Katzen.
Med. Habil. Düsseldorf (1981)

Inoue, K., Arndt, J.O.: Efferent vagal discharge and heart rate in response to Methohexitone, Althesin, Ketamine and Etomidate in cats.
Br. J. Anaesth. (im Druck)

Jagenau, A.H.M., Xhonneux, R., Reneman, R.S.: Cardiovascular effects of the intravenously injected short-acting hypnotics etomidate, methohexital and propanidid in unanesthetized dogs.
Janssen Product Research Information Service, Janssen Pharmaceutika (Belgium) No. 26490/3 (1973)

Jewett, D.L.: Activity of single efferent fibres in the cervical vagus nerve of the dog, with special reference to possible cardioinhibitory fibres.
J. Physiol. 175: 312-357 (1964)

Kay, B.: A dose-response relationship of etomidate, with observations on cumulation.
Br. J. Anaesth. 48: 212-216 (1976)

MacKenzie, J.E., McGrath, J.C., Tretault, J.P., Miller, R.A.: The effects of althesin and thiopentone on sympathetic and baroreflex activity.
Canad. Anaesth. Soc. J. 23: 252-262 (1976)

Millar, R.A., Warden, J., Cooperman, L.H., Price, H.L.: Further studies of sympathetic actions of anaesthetics in intact and spinal animals.
Br. J. Anaesth. 42: 366-378 (1970)

Patschke, D., Brückner, J.B., Eberlein, H.J., Hess, W., Tarnow, J., Weymar, A.: Effects of althesin, etomidate and fentanyl on haemodynamics and myocardial oxygen consumption in man.
Canad. Anaesth. Soc. J. 24: 57-69 (1977a)

Patschke, D., Brückner, J.B., Gethmann, J.W., Tarnow, J., Weymar, A.: A comparison of the acute effects of intravenous induction agents (thiopentone, methohexitone, propanidid, althesin, ketamine, piritramide and etomidate) on haemodynamics and myocardial oxygen consumption in dogs.
In: Etomidate - An intravenous hypnotic agent (Hrsg. A. Doenicke), Anaesth. Wiederbel. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Bd. 106: 49-71 (1977b)

Pfeifer, G., Tauberger, G., Schulte am Etsch, J.:
Wirkungen von Etomidat auf den zentralen Sympathikus, die Atmung und den Kreislauf im Tierexperiment.
Prakt. Anästh. 13: 495-501 (1978)

Skovsted, P., Price, M.L., Price, H.L.: The effects of short-acting barbiturates on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes.
Anesthesiology 33: 10-18 (1970)

Skovsted, P., Sapthavichaikul, S.: The effects of etomidate on arterial pressure, pulse rate and preganglionic sympathetic activity in cats.
Canad. Anaesth. Soc.J. 24: 565-570 (1977)

Tarnow, J., Passian, J., Patschke, D., Weymar, A., Brückner, J.B.: Nierendurchblutung unter Etomidat.
Anaesthesist 23: 421 (1974)

Weymar, A., Eigenheer, F., Gethmann, J.W., Reinecke, A., Patschke, D., Tarnow, J., Brückner, J.B.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate (R 26490-Sulfat) auf den Kreislauf und die myokardiale Sauerstoffversorgung.
Anaesthesist 23: 150-157 (1974)

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Kazuo Inoue möchte ich für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung während der Durchführung der Experimente und der Fertigstellung der Arbeit danken.
Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J.O. Arndt, dessen Anregungen und weiterführenden Überlegungen wesentlich zum Gesamtergebnis beigetragen haben.
Zu besonderem Dank bin ich Frau A. Nebert für ihre tatkräftige Hilfe während der Versuche und die Fertigstellung der Zeichnungen sowie Herrn M. Krossa für die Beratung bei technischen Problemen verpflichtet.
Ein Lob gebührt Frau E. Pütz für die Anfertigung der Abbildungen.

Lebenslauf

Am 13. August 1954 wurde ich, Ernst Jörg Blobel, als Sohn des Apothekers Ernst-Joachim Blobel und seiner Ehefrau Marianne, geb. Winkler, in Reinbek-Hamburg geboren.

1961 bis 1965	Volksschule Velbert
1965 bis 1973	Gymnasium Velbert
18. Mai 1973	Reifeprüfung
Juli 1973 bis Juni 1975	Wehrdienst, Marinefliegergeschwader
Oktober 1975	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
31. August 1977	Ärztliche Vorprüfung
22. März 1979	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
20. März 1981	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
7. April 1982	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11. Mai 1982	Approbation

Heiligenhaus, den 25. Juni 1982